



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN SINDROMES DE  
MALABSORCIÓN ORAL**

Autor: Carmen Sobreroca de la Cruz

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2017

# ÍNDICE:

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS .....	9
METODOLOGÍA .....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL. ....	11
2. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN RECTAL. ....	17
3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.....	18
CONCLUSIONES .....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

## RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica recurrente caracterizada por una inflamación del aparato digestivo en diferentes zonas del mismo. Actualmente no cuenta con un tratamiento curativo, se emplean aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y terapia biológica con el objetivo de inducir y mantener la inflamación. Las últimas innovaciones galénicas se enfocan a aumentar la eficacia, la especificidad y reducir los efectos secundarios con el desarrollo de sistemas de liberación modificada, entre los que destacan las nano y micropartículas por su exponencial desarrollo y numerosas ventajas terapéuticas.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes de malabsorción oral son un conjunto de patologías gastrointestinales que cursan con diversas manifestaciones clínicas según sea la etiología de la enfermedad. Comprenden un conjunto de signos y síntomas que se originan como consecuencia de los déficits nutricionales debido a la dificultad o pérdida de capacidad de absorción de uno o más nutrientes<sup>1</sup>, siendo ésta una de sus principales consecuencias<sup>2</sup>. Las enfermedades inflamatorias intestinales son, entre otras, unas de las principales causas de desarrollo de síndromes de malabsorción intestinal.

Intestinales	Pancreáticas	Gástricas	Hepáticas y biliares	Sistémicas		
. Crohn . Celiacía . Sobrecrecimiento bacteriano . SIDA . Intestino corto . Tuberculosis . Giardiasis . Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado	. Pancreatitis crónica . Fibrosis quística	. Gastritis atrófica . Cirugía gástrica.	. Cirrosis hepática . Cirrosis biliar primaria . Obstrucción biliar tumoral	Endocrinas	Cardiacas	Inmunológicas
				. Diabetes Mellitus . Hipertiroidismo . Hipotiroidismo	. Insuficiencia cardíaca congestiva	. Esclerodermia.

TABLA 1: Enfermedades causantes frecuentes de síndromes de malabsorción<sup>3</sup>.

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica recurrente (cursa en forma de brotes) que se engloba dentro del grupo de enfermedades inflamatorias intestinales (EII), junto con la colitis ulcerosa (CU), caracterizadas por una inflamación crónica del aparato digestivo en diferentes zonas del mismo. La CU y la EC se producen como consecuencia de una respuesta inmune inapropiada y exagerada contra constituyentes normales de la flora intestinal, mediada en el caso de la EC por la activación de linfocitos Th1 y macrófagos, y por una respuesta humoral o Th2 en el caso de la CU.

Se trata de una enfermedad multifactorial causada por factores ambientales que actúan en individuos genéticamente predispuestos<sup>36</sup>.

La EC, como otras enfermedades de base inmunológica, tiene una incidencia relacionada con el desarrollo económico y sanitario de los países, presente principalmente en los países desarrollados. La incidencia y prevalencia de esta patología ha incrementado en los últimos años de forma notable. En Europa la prevalencia de esta enfermedad sigue aumentando, siendo actualmente de 10-200 casos/100.000 habitantes, se estima que 1 millón de personas sufren EC. En España se diagnostican 6-9 casos/100.000 habitantes/año<sup>4</sup>.

La edad más común de aparición es en torno a los 15-35 años, siendo el ámbito poblacional (países desarrollados, áreas urbanas industrializadas) y el tabaco los principales factores de riesgo<sup>36, 37</sup>.

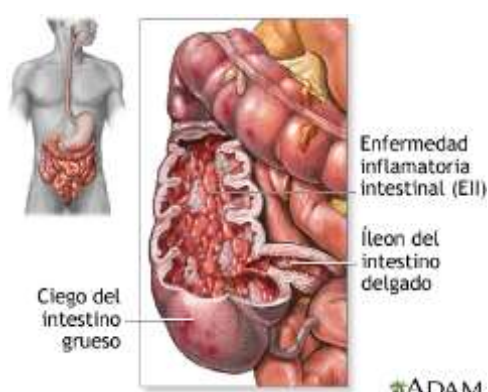


FIGURA 1 - <https://medlineplus.gov/spanish/ency/images/ency/fullsize/19219.jpg>

La sintomatología de la EC depende de la parte del tubo digestivo que se encuentre afectada, varía de leve a grave y puede aparecer y desaparecer con los brotes. Entre los síntomas más comunes podemos encontrar dolor abdominal (en el vientre) con cólicos, fiebre, fatiga, inapetencia, sensación de defecar (aunque los intestinos se encuentren vacíos), diarrea acuosa y sanguinolenta, anemia y pérdida importante de peso. Otros síntomas menos comunes, pero no por ello menos graves, son estreñimiento, úlceras e inflamación de los ojos, fístula en el ano (causante de drenaje de pus, moco o heces), hinchazón y dolor articular, sangrado rectal y protuberancias que pueden desencadenar en úlceras en la piel<sup>4, 5</sup>.

La EC puede afectar a cualquier zona el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano (a diferencia de la CU, que afecta solo al intestino). Lo más frecuente es que afecte al íleon (parte final del intestino delgado) y al colon (parte inicial del intestino grueso), pudiendo incluso afectar al ciego. En algunos casos solo afecta al intestino delgado (enteriditis) o solo al colon (colitis). Muchos pacientes pueden sufrir también enfermedad perianal.

La inflamación producida por esta enfermedad intestinal afecta a todas las capas que componen el tubo digestivo, desde la mucosa (la más interna) hasta los tejidos que recubren el órgano. Además, se

trata de una enfermedad segmentaria, es decir, en la zona afectada se alternan zonas inflamadas y zonas sin inflamación, diferencia importante con la CU, que no presenta zonas sin inflamación dentro del área afectada. Una característica muy importante en la EC es la presencia de granulomas<sup>38</sup>.

La EC puede seguir tres patrones diferentes<sup>39</sup>:

- **Obstructiva/fibroestenotante:** sigue por lo general un patrón en forma de brotes y remisiones. Está caracterizada por un estrechamiento en el intestino.
- **Luminal:** causa cambios inflamatorios en el lumen (intestino delgado). La mayoría de los pacientes que sufren este tipo de están libres de síntomas o remisiones en un año determinado.
- **Fistulante:** presencia de canales anormales en el intestino entre bucles, o entre en intestino y otra estructura como la vejiga. La mayoría de las fístulas remiten tras tratamiento quirúrgico.

Una de las principales consecuencias en la EC es el desarrollo de malnutrición. Un 50-70% de los pacientes tienen deficiencias nutricionales e incapacidad para mantener el peso ideal. Los principales factores causantes de esta malnutrición son la reducción de la ingesta debido a la inapetencia, la malabsorción de nutrientes (la EC afecta principalmente al intestino grueso, sección del aparato digestivo encargada de la absorción de nutrientes), aumento del metabolismo, pérdida enteral de proteínas a consecuencia del desarrollo de úlceras y fístulas en la mucosa...<sup>6</sup>

La malnutrición tiene como consecuencia adelgazamiento, retraso en el crecimiento y desarrollo de niños, disminución de la densidad ósea que concluye en desarrollo de osteoporosis, atrofia de vellosidades intestinales, déficit en absorción y transporte de fármacos, anemia, incremento de la morbi-mortalidad...<sup>6,7</sup>

Los principales déficits nutricionales que se desarrollan a consecuencia de esta patología son: vitaminas antioxidantes, liposolubles (A, D, E, K), y B<sub>12</sub>, cuyo déficit tiene como consecuencia malabsorción de grasas y en el caso de la D desarrollo de osteoporosis, calcio, ácido fólico, hierro como consecuencia de las pérdidas crónicas de sangre...<sup>6,40</sup> Todo esto se evita siguiendo una dieta lo más variada posible, en muchos casos es necesario también seguir una nutrición artificial.

Actualmente, no se dispone de tratamientos curativos para esta patología; los objetivos son inducir y mantener la remisión, controlando la inflamación y evitando complicaciones<sup>8</sup>.

Debido a la heterogeneidad clínica de esta patología, el tratamiento debe ser individualizado, y depende de factores como pueden ser la clínica, zona afectada por la EC, gravedad, previa respuesta a otros tratamientos...

Entre los grupos farmacológicos empleados para el tratamiento de la EC podemos encontrar<sup>9,10</sup>:

## 1. Aminosalicilatos (5-ASA).

Grupo de fármacos que liberan el PA, Mesalamina, en sitios previstos, consiguiendo así reducir la inflamación del intestino. Sulfasalazina y Melasalazina son los aminosalicilatos más usados, se emplean para tratamiento de brotes y recaídas de EII<sup>41</sup>.

**Sulfasalazina** fue el primer fármaco empleado para el tratamiento de la EII, comercializado como Salzopirina® comprimidos, está indicado para el tratamiento de la EC activa. Su mecanismo de acción exacto es desconocido. Tras su administración oral, la mayor parte alcanza el colon inalterado, donde se desdobra en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. Entre el 10-15% se absorbe en el intestino delgado, el resto alcanza el colon, donde el enlace “azo” es desdoblado por la flora intestinal (bacterias anaeróbicas) a sulfapiridina y 5-aminosalicilato<sup>51</sup>. Se trata de un profármaco.

**Olsalazina**, comercializado como Dipentum® comprimidos, está indicado para el mantenimiento y remisión de EC y CU en pacientes intolerantes a Sulfasalazina. Su mecanismo exacto de acción es desconocido. Tras su administración oral, el 98-99% alcanza el colon de forma inalterada, donde es convertido rápidamente en dos moléculas de 5-aminosalicílico por bacterias colónicas. Al igual que la Sulfasalazina se trata de un profármaco<sup>42, 51</sup>.

**Balsalazida**, comercializado como Colazal® en EEUU y Colazide® en RU. Es un profármaco empleado para el tratamiento de la EC y CU de leve a moderadamente activa. En el colon se escinde la molécula por enzimas azorreductoras de la flora bacteriana, resultado así el fármaco Mesalamina y 4-amino-benzo-alanina, molécula encargada del transporte selectivo de Mesalamina al colon, y con la que se pretende evitar los efectos secundarios atribuibles a la sulfapiridina<sup>10</sup>.

## 2. Corticoides.

Grupo farmacológico también conocido como glucocorticoides o corticosteroides. Son fármacos que actúan modulando la respuesta del sistema inmune y disminuyendo la producción de sustancias que conducen a inflamación intestinal; son tratamiento de primera línea para remisión de brotes<sup>43</sup>.

**Beclometasona** está comercializado en forma de enemas y comprimidos. En el caso de su administración oral se libera aun pH superior a 6, es decir, llega inalterado hasta el íleon distal, donde comienza a liberarse hasta el colon. El principio activo es propionato de Beclometasona, se emplea una formulación cubierta con Eudragit-L y en cuyo núcleo se encuentra metil-celulosa.

A partir de éste fármaco se puede elaborar un profármaco, el **dipropionato de Beclometasona**, cuyo principio activo 17-monopropionato de Beclometasona se libera en el intestino gracias a esterasas<sup>12</sup>.

**Dexametasona**, comercializado como comprimidos y solución inyectable, es un glucocorticoide con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora empleado para el tratamiento sistémico de periodos críticos de EC y CU<sup>51</sup>.

**Metilprednisolona**, comercializado como Urbasón® comprimidos y **Prednisona**® comprimidos, son corticoides empleados para el tratamiento de EII, en brotes de moderados a graves. Su problema es el gran número de efectos adversos que provocan, entre los que se pueden destacar el riesgo de perforación intestinal con peritonitis<sup>51</sup>. Además, hay que tener en cuenta que en tratamientos prolongados presentan una alta toxicidad por su elevada absorción sistémica que se ve favorecida por el aumento de tiempo de permanencia de los fármacos inferidos debido a la estenosis intestinal que presentan los pacientes con EC, esto también exacerbará el número de efectos adversos<sup>38, 44</sup>.

**Deflazacort**®, glucocorticoide antiinflamatorio e inmunosupresor derivado de la prednisolona, sus principales diferencias con ésta son la disminución de efectos mineralcorticoides y sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Se comercializa en forma de comprimidos y se empleada para tratamiento de EC<sup>51</sup>.

### **3. Inmunosupresores.**

También conocidos como inmunomoduladores, son fármacos que reducen la actividad del SI. Se emplean para el tratamiento de EII y son útiles para mantener la enfermedad en un estado inactivo, es decir, en remisión o sin brotes, y para tratar las situaciones de corticodependencia y corticorresistencia. Se suelen emplear de forma oral (a excepción de Metotrexato, se administra vía subcutánea) o por vía parenteral, con el objetivo de aumentar su biodisponibilidad<sup>43</sup>.

**Azatioprina**, comercializado como Imurel® comprimidos, se emplea como agente inmunosupresor, solo o en combinación con corticosteroides, en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmune, como en el tratamiento de la EII de moderada a grave. Es empleado en caso de que el paciente no responda a corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides están contraindicados.

Es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactiva, pero actúa como antagonista de la purina y requiere absorción celular y anabolismo intracelular en nucleótidos de 6-tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. Los TGNs previenen la amplificación de la respuesta inmune.

El principal problema que presenta este fármaco es su necesidad de ser monitorizado debido a los efectos tóxicos asociados al tratamiento (leucopenia, trombocitopenia, anemia y pancitopenia)<sup>51</sup>.

**Metotrexato**, comercializado como Metoject<sup>®</sup>, es un antimetabolito y análogo del ácido fólico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidrofolato-reductasa, inhibiendo de este modo la síntesis de nucleótidos de purina, timidilato y ADN, también inhibe las citoquinas que intervienen en el proceso inflamatorio de la EC.

Se administra más comúnmente de forma subcutánea, también puede hacerse de forma intramuscular o intravenosa, consiguiendo una elevada biodisponibilidad por todas ellas. La administración oral está asociada a numerosos efectos secundarios relacionados con el tracto digestivo<sup>51</sup>.

**Tacrolimus**, es un potente inmunosupresor, inhibidor de calcineurina. Su mecanismo de acción se basa en la unión a la proteína citosólica FKBP 12, formando un complejo que se une de forma competitiva a la calcineurina, inhibiéndola, inhibiendo las vías de transducción de señales de células T, lo que impide la transcripción de genes de linfocinas<sup>51</sup>.

Es empleado de forma experimental en el tratamiento de EC y CU, donde se ha demostrado la remisión de fístulas<sup>13</sup>.

#### **4. Terapia biológica.**

Se basa en el uso de anticuerpos (Ac) monoclonales, resulta eficaz en pacientes con EC que no responden al tratamiento convencional, consiguiendo una remisión de la enfermedad en el 80% de los casos. Además, supone un manejo más específico de la enfermedad, con menor número de efectos adversos. Dentro de los Ac monoclonales más empleados, destacamos:

**Infliximab**, comercializado como Remicade<sup>®</sup> polvo para infusión, es un Ac monoclonal quimérico antiTNF- $\alpha$ , empleado para el tratamiento de la EC activa, grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia de corticosteroide e inmunosupresor, o intolerantes a dicha terapia. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de TNF-  $\alpha$  (citoquina con intensa acción pro-inflamatoria). Hay que tener especial cuidado en la toxicidad que puede desencadenar en células que expresen TNF-  $\alpha$  ligado a membrana, como linfocitos B, T y monocitos<sup>51</sup>.

Permite reducir la inflamación intestinal de forma rápida y eficaz, además se trata del primer fármaco que consiguió el cierre de las fístulas asociadas a la enfermedad de forma persistente<sup>14</sup>.

**Adalimumab**, comercializado como Humira<sup>®</sup>, es un Ac monoclonal completamente humano (menor inmunogenicidad y mejor tolerancia) recombinante que se une específicamente a TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Está indicado para el tratamiento de la EC activa, grave, en pacientes que no hayan



respondido a una terapia de costicosteroide e inmunosupresor, o que sean intolerantes a dicha terapia, además permite su uso en pediatría<sup>51</sup>.

Numerosos EC han demostrado que presenta una seguridad similar a la de Infliximab, con una disminución de la inmunogenicidad. Sus principales problemas de seguridad tienen que ver con las reacciones en el lugar de inyección, infecciones, autoinmunidad que puede dar lugar a problemas dermatológicos y artralgias...<sup>15</sup>

**Gorlimumab**, comercializado como Simponi<sup>®</sup>, es un Ac monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$  humano (soluble y transmembranosa), impidiendo así la unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores. Constituye una nueva alternativa al tratamiento de EII de moderada a grave que no ha respondido a terapia convencional. Además, en EC se ha demostrado el mantenimiento de la remisión sin el uso de corticoides<sup>16</sup>.

**Vedolizumab**, comercializado como Entyvio<sup>®</sup>, es un Ac frente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  aprobado para el tratamiento de EII. Proporciona una respuesta menos rápida pero más duradera<sup>16</sup>.

**Certolizumab**, comercializado como Cimzia<sup>®</sup>, es un AC monoclonal antiTNF- $\alpha$  que en EC ha demostrado mantener respuesta clínica durante un periodo de tiempo mayor (6 meses)<sup>45</sup>.

**Ustekinumab**, comercializado como Stelara<sup>®</sup>, es el último Ac monoclonal antiTNF- $\alpha$  aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento de la EC. Ha sido aprobado para su uso en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional de EC. Se trata del primer tratamiento biológico que actúa sobre interleucinas 12 y 23, que juegan un papel fundamental en respuestas inflamatorias e inmunes. Tres ensayos clínicos en fase 3 han demostrado una respuesta clínica y remisión mantenida en un elevado porcentaje de pacientes con EC de moderada a grave<sup>46</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo del trabajo que nos ocupa, se centra en el estudio de las estrategias galénicas empleadas en el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn. Para ello es preciso hacer una pequeña revisión de los síndromes de malabsorción oral, centrándonos en la EC. Seguidamente se estudiará el tratamiento de dicha patología, incluyendo las formas farmacéuticas comercializadas y sus aspectos biofarmacéuticos. Se finalizará con un estudio de las estrategias galénicas empleadas en el diseño de los últimos fármacos comercializados para esta patología y los que se encuentran aún en investigación.

## METODOLOGÍA

El presente trabajo se ha desarrollado mediante una revisión bibliográfica, buscando en primer lugar información en libros y bases de datos generales online como Google Académico; seguidamente se ha profundizado la búsqueda en bases de datos específicas como el PubMed y ScienceDirect. Finalmente se centra en una revisión de nuevos fármacos y nuevos medicamentos, en las patentes, obteniendo la información de bases de datos como ESPACENET y Google Patents.

Se han empleado las siguientes palabras clave en la búsqueda: síndrome de malabsorción, enfermedad, síndrome, enfermedad de Crohn, inflamatorio, intestinal, disease, disorder, *Crohn's Diseases...*, empleando los operadores lógicos o booleanos *and*, *or* y *not*.

Han sido usadas diferentes páginas web, entre las que se encuentran la AEMPS y el Vademecun para consulta de fichas técnicas de medicamentos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de aumentar la especificidad y la eficacia, y con ello disminuir los efectos secundarios que los fármacos de liberación convencional puedan conllevar, se están desarrollando continuamente nuevos fármacos de liberación modificada. Actualmente, presentan un desarrollo exponencial las micropartículas, nanopartículas y liposomas, debido a las numerosas ventajas que aporta su elevada superficie específica.

**MICORPARTÍCULAS:** Partículas poliméricas esféricas con tamaño de 1-250µm empleadas para la administración de medicamentos. Engloban dos tipos: **microcápsulas** (sistemas vesiculares en los que el fármaco se encuentra en una cavidad rodeada por una única membrana polimérica) y **microesferas** (sistemas matriciales en los que el fármaco está disperso en la partícula)<sup>17</sup>.

Las micropartículas presentan numerosas ventajas entre las que podemos destacar la posibilidad de combinar distintas microcápsulas (incluso conteniendo distintos fármacos), posibilidad de combinar fármacos incompatibles entre sí, posibilidad de combinar sustancias con diferente perfil de liberación...

**NANOPARTÍCULAS:** Sistemas poliméricos con tamaño inferior a 1 µm, engloban los mismos tipos que las anteriores. Su pequeño tamaño las hace más eficaces que otras formulaciones convencionales, aumentando su biodisponibilidad y eficacia en las zonas dañadas<sup>17</sup>. Muchos estudios demuestran su utilidad en el tratamiento de EC debido a su efectividad en cuanto a la penetración del epitelio y células inflamadas. Además, su pequeño tamaño mejora la permeabilidad y aumenta la retención del fármaco en el colon dañado, mejorando de este modo su absorción y eficacia<sup>18</sup>.

**LIPOSOMAS:** Vesículas esféricas compuestas de fosfolípidos anfifílicos y colesterol, asociados en bicapas con interior acuoso. Tienen un tamaño variable, siempre menor de 400nm. Según su mecanismo de administración intercelular se clasifican en: convencionales, sensibles al pH, catiónicos, inmunoliposomas y de elevada circulación.

Son capaces de transportar fármacos hidrófilos, hidrófobos y anfifílicos. Su carga superficial, pequeño tamaño, buena permeabilidad y capacidad de carga les proporciona un valor añadido, por ello están en continua investigación y auge como estrategia galénica para tratamiento de numerosas patologías<sup>19</sup>.

Todas las estrategias galénicas empleadas para el desarrollo de estos nuevos tratamientos las clasificamos según la vía de administración del fármaco:

### 1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL.

Es el grupo más numeroso, al tratarse de una patología del tracto gastrointestinal lo normal es tratarlo mediante administración oral.

**Sulfasalazina** es un **profármaco** constituido por el ácido 5-amisonalíclico (mesalazina) y una sulfapiridina, unidos a través de un enlace azo. La mesalazina es inestable a pH gástrico, además, debido a su sitio de acción, no debe ser absorbido en el intestino delgado, por ello se formula el profármaco, donde la sulfapiridina actúa como molécula transportadora de la mesalazina, asegurando su biodisponibilidad en el colon (donde debe ejercer su acción). Cuando la sulfasalazina llega al colon, una enzima azorreductasa presente en la flora intestinal desdobla el enlace, liberando el fármaco que ejerce su acción a nivel local del colon<sup>47</sup>. El problema es la liberación de sulfapiridina, causante de la mayoría de efectos secundarios atribuibles a este fármaco, como pueden ser la proteinuria, artralgia, dolor abdominal, prurito, mareo, cefalea<sup>51</sup>...

**Mesalazina**, comercializado como Salofalk<sup>®</sup>, es un **granulado gastrorresistente de liberación prolongada**, se emplea para episodios agudos y mantenimientos de la EII. Se desconoce su mecanismo de acción exacto, aunque se sabe que inhibe la lipooxigenasa. Los gránulos de Salofalk<sup>®</sup> son resistentes al jugo gástrico, liberando la mesalazina de forma dependiente del pH debido a un recubrimiento de Eudragit L, y de forma prolongada debido a la estructura granular de la matriz. Su biodisponibilidad es de 15-25%<sup>51</sup>.

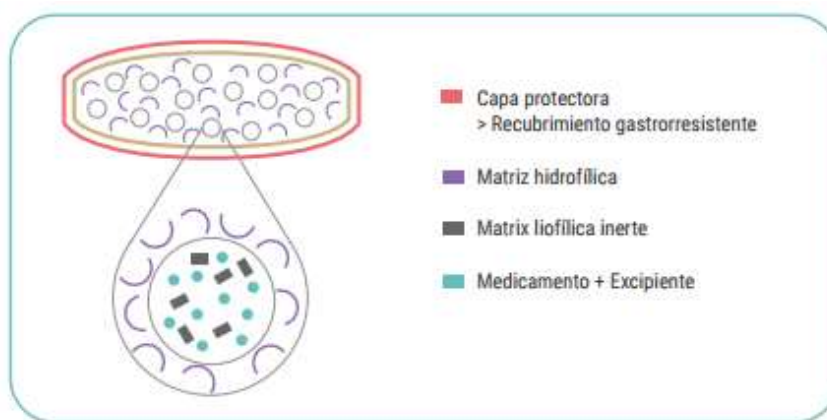
Eudragit es un tipo de polímero amorfo no biodegradable, no absorbible y sin toxicidad. Está compuesto de ácido metacrílico y metil metacrilato. Hay varios tipos de Eudragit, el empleado en la formulación de Salofalk<sup>®</sup>, Eudragit L, es un polímero de tipo aniónico que se disuelve a un pH superior a 6, empleado para recubrimientos entéricos. Gracias a ese pH de disolución, conseguimos proteger la formulación de los jugos gástricos, llegando inalterada hasta el yeyuno-íleon<sup>20</sup>.

**Budesonida**, es el corticoide con mayor evidencia para su uso en EII, comercializado como Entocort<sup>®</sup> **cápsulas de liberación modificada**, está indicado para el tratamiento de la EC localizada en el intestino delgado y/o en la primera parte del intestino grueso. Budesonida es un antiinflamatorio local que inhibe la liberación de mediadores de inflamación y las respuestas mediadas por citoquinas<sup>51</sup>.

Está formulado como una cápsula de gelatina dura con gránulos resistentes al ácido cubiertos con Eudragit-L, la liberación se produce a un pH superior a 5,5-6<sup>21</sup>.

Budesonida presenta la misma eficacia en comparación con Prednisolona en cuanto a la remisión de la patología, sin embargo, presenta menos efectos secundarios y menor afectación de los valores de cortisol plasmático, es por ello por lo que se justifica su mayor uso<sup>22</sup>.

**El sistema multimatrix (MMX)** tiene **Mesalazina** como fármaco y está cubierto por un film de Eudragit-S (se disuelve a un pH de 7), gastroresistente, que rodea a una matriz lipofílica e hidrofílica. Esta matriz, al entrar en contacto con el contenido intestinal, forma una masa viscosa que permite la liberación progresiva de la mesalazina en todo el recorrido colónico. Estudios farmacocinéticos realizados por Brunner et, demuestran que este mecanismo permite obtener niveles plasmáticos estables de 5-ASA hasta 12 horas tras la administración oral de un comprimido<sup>23</sup>.



Estructura de una formulación MMX: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775301717162>

**Budesonida- $\beta$ -D-glucurónico, profármaco** diseñado para su liberación en el colon, con mucha utilidad para el tratamiento de la EC<sup>12</sup>. Libera su principio activo, **Budesonida**, tras la hidrólisis por bacterias colónicas y la enzima  $\beta$ -glucuronidasa, ejerciendo su acción selectivamente en el colon.

**Cortiment MMX<sup>®</sup>, formulación de liberación sostenida de Budesonida** a lo largo del colon caracterizado por su estructura de **matriz múltiple** (MMX). El núcleo está recubierto con una película gastrorresistente cuya función es la protección de la disolución en los jugos gástricos, retrasando de este modo la liberación del fármaco hasta su llegada al íleon terminal-colon (pH>7). Tras la desintegración del recubrimiento, la matriz del núcleo forma un hidrogel que proporciona la liberación prolongada de Budesonida. Con este sistema conseguimos una distribución dirigida del fármaco en toda la longitud del colon<sup>48</sup>.

**Intestifalk<sup>®</sup>, granulado gastrorresistente** cuyo fármaco es **Budesonida**. Se emplea para el tratamiento de episodios agudos de CU y EC. Permite una liberación pH dependiente debido a que los gránulos están recubiertos de Eudragit RL, RS, L y S<sup>51</sup>. Debido a su liberación selectiva, no está indicado para el tratamiento de la EC esofágica.

Partículas de **ORMOSIL** cargadas con **Budesonida** para administración colónica local. Estrategia galénica en la que se emplean partículas de xerogel de sílice como portadoras de Budesonida, consiguiendo un tratamiento local muy eficaz en EII. Las partículas de sílice se modifican orgánicamente mediante la condensación de 3-aminopropiltrietoxisilano y ortosilicato de tetraetilo por un ácido a temperatura ambiente, seguidamente se seca y pulverizan las partículas.

Mediante esta formulación se consiguen partículas de pequeño tamaño y con eficacia de encapsulación elevada. Debido a la superficie de carga positiva, las partículas de ORMOSIL presentan un perfil mucoadhesivo superior a otras partículas de carga negativa.

Además, las partículas se encuentran recubiertas con Eudragit FS 30D, consiguiendo de este modo una liberación selectiva del fármaco con el aumento del pH a 7, demostrando de este modo elevada eficacia en la región del colon<sup>24</sup>.

**Film de Budesonida con liberación sostenida en el tracto gastrointestinal bajo.** Se trata de una patente muy novedosa (03/2017) en la que se presenta Budesonida recubierta por un film compuesto de un polímero insoluble en agua y otro soluble en agua, todo esto está recubierto por una capa formada por un polímero aniónico carboxílico. Mediante esta patente se pretende controlar la liberación de principios activos insolubles en agua, como budesonida, mediante este recubrimiento.

El polímero soluble en agua (un azúcar) es el componente que se encuentra en mayor proporción en la formulación, esto consigue una mayor carga del principio activo en el colon, permitiendo así reducir la cantidad de fármaco en cada cápsula.

Además, esta invención también resultaría muy útil en cuanto a que en una sola cápsula podríamos poner la dosis diaria de budesonida necesaria para el paciente, mejorando de este modo la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes respecto al tradicional Entocort<sup>®</sup>, que requiere 2-3 administraciones diarias<sup>(WO2017042835 A1)</sup>.

**Prednisolona metasulfobenzoato.** Patente del 2012 que consiste en una sal de sodio de la prednisolona más 5-ASA. Se ha demostrado esta combinación da lugar a una formulación muy estable (más que ambos fármacos por separado) con gran utilidad para el tratamiento de la EC debido a un efecto sinérgico. Puede ser empleada en forma de granulado, comprimido, enema o cualquier otra forma de dosificación oral<sup>RU2012106898 A</sup>.

**Patente sobre inhibición de los receptores BLy S o BLy S /APRIL e inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.** En dicha invención, los fármacos empleados son: Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina A y Micofenolato. El mecanismo de acción consiste en la reducción de los niveles de diversas inmunoglobulinas en pacientes con EII y otras enfermedades autoinmunes<sup>US2015017164 A1</sup>.

**Potenciador del efecto de Metotrexato mediante el uso combinado con estatinas lipofílicas.** El uso combinado proporciona un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como EC. Además permite disminuir la dosis de Metotrexato sin afectar a la efectividad del tratamiento, disminuyendo los efectos secundarios asociados a este fármaco. La administración de la estatina se hace de manera simultánea, separada o secuencial a Metotrexato<sup>ES2535452B1</sup>.

**Microesferas de Metotrexato biodegradables de liberación controlada.** Están formadas por un material polimerizado que forma una red tridimensional donde el Metotrexato se puede encontrar incluido, absorbido o unido de forma covalente. Permiten transportar el fármaco hasta su lugar de acción, disminuyendo de este modo los efectos adversos. La liberación del principio activo generalmente ocurre por difusión a través de la matriz, sin embargo también puede ocurrir por biodegradación de la matriz o por difusión a través de los poros del polímero<sup>25</sup>.

**Micropartículas secadas por pulverización de glutatión y S-nitrosoglutation basadas en el polímero Eudragit<sup>®</sup> FS 30D** (polímero gastrorresistente). S-nitrosoglutation ha sido propuesto para

el tratamiento de EC, con el objetivo de prevenir el fallo de la barrera mucosa. Las micropartículas resultantes de este proceso de elaboración presentan el fármaco disperso de forma molecular por el polímero. Estudios de liberación demostraron una rápida liberación a pH 7,4, liberación sostenida a pH 6,8 y prácticamente ausencia de liberación a pH ácido. Esto demostró su idoneidad para tratamiento de EC<sup>26</sup>.

**Micropartículas-PEG dirigidas selectivamente a la mucosa inflamada en EII.** Fueron formuladas con el objetivo de la reducción de efectos adversos y la mejora potencial de la eficacia terapéutica, mediante la acumulación selectiva en las zonas de la mucosa inflamada. El estudio demostró un mayor porcentaje de deposición de estas partículas en pacientes con EII respecto a personas sanas, demostrando de este modo su utilidad terapéutica para esta patología<sup>27</sup>.

**Micropartículas de Eudragit® RS o RS/RL para la liberación de Budesonida.** Hay que tener en cuenta eficiencia de carga del fármaco en las micropartículas es superior en caso de pulverización respecto a las preparadas por evaporación del disolvente. La liberación del fármaco de cualquiera de los dos tipos de Eudragit® ha demostrado ser 6 veces superior que en una formulación convencional. Sin embargo, Eudragit® RS ha demostrado una mejor protección del fármaco de la acidez gástrica, por ello es este sistema el propuesto para un suministro controlado en el colon<sup>28</sup>.

En el año 2009 se patentó una composición farmacéutica de liberación sostenida de **Somatostatina** y **Sexametasona** en forma de **microcápsulas** de copolímero-láctico-co-glicólico (PLGA) para el tratamiento y/o prevención de la diarrea asociada a diversas patologías, entre las que podemos encontrar la EC <sup>WO2009068708 A2</sup>.

**Nanopartículas de PLGA** (co-polímero de ácido láctico y glicólico) cargadas con **Budesonida**. Con esta nueva estrategia galénica preparamos nanopartículas mediante una evaporación de una emulsión aceite/agua (O/W), de un tamaño aproximado de 200 nm, forma lisa y esférica. La liberación de Budesonida muestra un perfil de liberación bifásico, con una primera liberación rápida inicial seguida de una liberación sostenida.

Mediante estudios por imágenes in-vivo, se observó la acumulación preferente de las partículas en lugares inflamados, respecto a los sanos, demostrando de este modo la eficiencia sobre la mucosa intestinal inflamada<sup>29</sup>.

**Nanopartículas poliméricas** dependientes del tiempo, con administración dirigida al colon, pH dual. Los sistemas dependientes del pH son ampliamente usados como estrategia dirigida al colon,

aunque su principal inconveniente es la disminución de la eficiencia debido a la variación del pH intestinal. Para contrarrestar esta disminución de eficiencia, en este sistema se planea **Budesonida** resorte dual pH/tiempo dependiente de nanopartículas. Éstas van recubiertas de Eudragit RS100 con el objetivo de conseguir una liberación controlada dependiente del tiempo.

Tras estudios de distribución in vivo en ratones se demostró la eficacia de este sistema en tratamiento de EII<sup>8</sup>.

**Nanopartículas pegiladas que comprenden moléculas biológicamente activas**, como **Metotrexato**. Están formadas por un polímero biocompatible, polietilenglicol y una molécula biológicamente activa, como puede ser Metotrexato. Estas nanopartículas permiten encapsular cantidades importantes de Metotrexato, permitiendo una gran absorción a través de la mucosa oral debido a sus características bioadhesivas que favorecen la interacción de la molécula activa con la superficie de la mucosa, obteniendo niveles plasmáticos importantes y sostenidos de Metotrexato durante al menos 48 horas<sup>WO2009121997A2</sup>.

**Nanopartículas cargadas superficialmente**. Se clasifican en **catiónicas** y **aniónicas**, según sea la carga de su superficie. En el caso de las nanopartículas catiónicas, tiene lugar una mucoadhesión, con la mucosa inflamada del intestino; mientras que en las aniónicas se produce una interacción electrostática con las proteínas situadas en el tejido inflamado, presentando de este modo una mejor adhesión que las anteriores<sup>30</sup>.

**Nanopartículas dependientes de pH**. La diversidad de pH a lo largo del tubo digestivo puede ser empleada para llevar a cabo una terapia dirigida. El pH del colon es superior respecto a tramos anteriores, este recurso podemos aprovecharlo para el uso de recubrimientos gastrorresistentes, que liberan el fármaco de forma modificada en el colon (muy empleado para prednisolona). Se pueden recubrir las nanopartículas con copolímeros del ácido metacrílico y metilmetacrílico, como por ejemplo Eudragit®, solubles a un pH superior a 5. Hay diversas formulaciones de Eudragit®, siendo las más empleadas Eudragit L100 y S100. Numerosos estudios han demostrado una mayor disolución y mejor eficacia al metilar parcialmente los grupos carboxilos libres de Eudragit S. también se consiguen perfiles de mayor eficacia en combinaciones de los diferentes tipos de Eudragit<sup>31</sup>.

**Nanopartículas biodegradables**. Permiten la incorporación de principio activo por encapsulación o por modificación química de grupos funcionales, liberándose más tarde por hidrólisis de enlaces covalentes o por condiciones del medio GI. Las nanopartículas formadas por copolímeros de ácido láctico y málico poseen buenas propiedades de biodegradación en el organismo<sup>31</sup>.



Existen sistemas en los que se emplea un hidrogel degradable a pH 6,2 gracias a enzimas colónicas, consiguiendo de este modo una mayor eficacia y reducción de efectos secundarios.

Esta estrategia ha sido empleada en el desarrollo de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> cargadas con **5-ASA**, consiguen mejorar la farmacocinética del principio activo. Estas nanopartículas constituyen un sistema de liberación selectiva del fármaco selectivamente en el colon inflamado, demostraron una mejora significativa en comparación con la dosificación convencional, aumentando la eficacia terapéutica de EII<sup>33</sup>.

**Nanopartículas mixtas de liberación controlada de principios activos.** En esta patente, las nanopartículas presentan un núcleo de óxido de hierro, un recubrimiento biodegradable de caprolactona y un fármaco que puede ser un **antitumoral** o un **AINE**. Han demostrado tener efectividad en el tratamiento de tumores y enfermedades inflamatorias como EII<sup>34</sup>.

**Nanopartículas de jengibre.** Investigadores de *Atlanta Veterans Affairs Medical Center* han conseguido desarrollar estas nanopartículas de raíz de jengibre que podrían ayudar a la cura de la EII y combatir el cáncer desarrollado como consecuencia. Estas nanopartículas son absorbidas por las células del intestino que se encuentran afectadas por EII, consiguiendo de este modo su reparación e impulsando a la proliferación de nuevas células que revisten el colon. Además, disminuyen la producción de proteínas promotoras de la inflamación, combatiendo el proceso inflamatorio que caracteriza la patología. Su efecto terapéutico se debe a los altos niveles de lípidos naturales en la planta, entre los que se destaca el ácido fosfatídico (constructor de membranas celulares)<sup>35, 49</sup>.

**Nanopartículas dirigidas.** Consiguen aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios. Aprovechan cambios fisiológicos en los pacientes para conseguir dirigir selectivamente el fármaco. Son una de las principales vías de investigación para tratamiento de cáncer<sup>50</sup>.

## 2. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN RECTAL.

En cuanto a la administración rectal destacamos los siguientes fármacos:

**Mesalazina** se comercializa en forma de **supositorios** (liberación del fármaco en el recto) y **espuma rectal** (liberación del fármaco hasta el colon descendente) como Claversal<sup>®</sup>, Pentasa<sup>®</sup> y Salofalk<sup>®</sup>.

**Beclometasona** se comercializa como **enema**: Becloenema<sup>®</sup>, permite la liberación del fármaco hasta el ángulo esplénico (entre el colon descendente y el transversal).

**Budesonida** se comercializa como **espuma rectal**: Intestifalk<sup>®</sup> y **enema**: Entocord<sup>®51</sup>.

La administración rectal permite una disminución de efecto de primer paso hepático además de la liberación del fármaco en la zona afectada, lo que reduce la aparición de efectos secundarios. También consigue una rápida respuesta sintomática y permite una única administración diaria<sup>43</sup>.

### 3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.

Para el tratamiento de EC la administración parenteral es la menos empleada, está limitada a la terapia biológica, aquí destacamos las numerosas ventajas que presenta **Adalimumab**, principalmente se destaca su administración subcutánea, presenta un dispositivo que permite la administración domiciliaria por el propio paciente, facilitando la adherencia al tratamiento por parte del paciente y reduciendo el gasto sanitario<sup>25</sup>. Actualmente, los laboratorios han introducido un cambio de excipientes en el fármaco, han eliminado los citratos, principales causantes del dolor en la administración, muchos hospitales están comprobando mediante ensayos clínicos su veracidad.

### CONCLUSIONES

Los fármacos convencionales empleados para el tratamiento de la EC solo consiguen una remisión de la inflamación, no son curativos. Además, en muchas ocasiones provocan la aparición de efectos secundarios no deseados. Con el objetivo de conseguir una terapia más eficaz, específica y selectiva se están desarrollando sistemas de liberación modificada que permiten la liberación del principio activo en el sitio de acción directamente. Con esto conseguimos una mayor concentración del principio activo en la zona afectada, aumentando por tanto su especificidad y reduciendo los efectos secundarios.

Las micropartículas y las nanopartículas son los sistemas de liberación modificada que se encuentran en mayor auge en cuanto a su desarrollo. Presentan numerosas ventajas entre las que destacamos su gran superficie específica, posibilidad de combinar varios principios activos, mayor penetración en células dañadas por su mayor permeabilidad, mayor retención del fármaco y facilidad de escalado industrial.

Muchos estudios están demostrando su mayor eficacia en comparación con los fármacos convencionales, esto está provocando un mayor conocimiento y avance en el tratamiento de la enfermedad, mejorando de forma considerable la calidad de vida de los enfermos y abriendo una puerta a la estrategia empleada para el posible tratamiento curativo de la patología.

## BIBLIOGRAFÍA.

### Artículos:

1. Pavón M., Baixauli A., Tamarit JJ. et al (2010). *Reumatología y Osteoporosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario. VALENCIA. Vol. 19. Núm. 1*
2. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) (2017). *Malabsorción*.
3. Romero P. et al (2012). *Medicine. Program. Form. Médica Continuada. Volum.11, Issue 4. Págs 197-205*.
4. Wei-Chen Lin, Ming-Jen Chen, Cheng-Hsin Chu. *International Journal of Gerontology. Volume 10, Issue 3*
5. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) (2017). *Enfermedad de Crohn*.
6. Pérez Tárrago C., Puebla Maestu A. y Miján de la Torre A. (2008). *Nutr. Hosp. Vol 23. Nº5*.
7. Navas V., Van Limbergen J. and Martín-Carpic J. (2016). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Vol.15. Nº3*.
8. Naeem M., Choi M., Cao J. et al. (2016). *Drug Des Devel Ther. 21;9:3789-99*.
9. Chaparro M. and Gisbert JP. (2012). *Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Volume 11, Issue 5. Pages 309–313*.
10. Yamamoto J.K., Bosques F., Paula J. (2017). *Revista Gaestronor. Mex. Volumen 82. Issue 1. Pags 46-84*.
11. Prakash A. and Spencer C.M. (2010). *Aliment. Pharmacol. Ther. 15(10):1549-54*.
12. Nos Mateu Pilar (2008). *Gastroenterol. Hepatol. 31(Supl. 3)16-21*.
13. Sandborn W., Present D., Isaacs K. (2003). *Gastroenterol. Vol. 125. Issue 2. Págs. 308-380*.
14. Rodrigo Sáez L. (2004). *Rev. Esp. Enferm. Dig. Vol.96 Nº6*.
15. Van Assche G., Vermeire S., and Rutgeerts P. (2007). *Biologics. 1(4): 355–365*.
16. Benito Ruiz P. (2014). *Revista española de Reumatología. Vol. 31. Núm. 4*
17. Sáez Virginia, Hernáez Estibaliz y Sanz Lucio (2014). *Revista Iberoamericana Polímeros Volum. 5(2)*.
18. Takedatsu H., Mitsuyama K., Torimura T. (2015). *World J Gastroenterol. 28; 21(40):11343-52*.
19. Oropesa-Núñez Reinier y Jáuregui-Haza Ulises J (2012). *CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 43, Nº 3*.
20. Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K. (2013). *Expert Opin Drug Deliv. 10(1):131-49*.
21. Marín-Jiménez I. and Peña A. S. (2006). *Rev. Esp. enferm. Dig. Vol.98 Nº 5*.
22. Nos P. and Ponce J. (2011). *Medicina clínica. Volumen 116. Issue 2. Páginas 47-53*.
23. Viswanadhan Vasantha P. et al (2012). *Saudi. Pharm. J. 19(4): 207–214*.
24. Jovanovska P., Geskovski N., Crcarevska MS. (2015). *Int J Pharm. 30; 484(1-2):75-84*
25. Ramos D., Gómez Carril M., Fernández D. et al (2010). *Rev. Cubana Farm. Vol.34.Nº 1*.
26. Shah S.U., Socha M., Sejlil C. et al (2017). *Ann Pharm. Fr. 75 (2):95-104*.
27. Lautenschläger C., Schmidt C., Lehr CM. et al (2013). *Eur. J. Pharm. Biopharm. 85(3A):578-86*.
28. Cortesi R., Ravani L., Menegatti E. et al (2012). *Indian. J. Pharm. Sci.;74(5):415-21*
29. Ali H., Weigmann B., Collnot EM. et al (2016). *Pharm. Res.33(5):1085-92*.
30. Bastos Arrieta J. et al (2010). *Síntesis intermatricial de nanopartículas metálicas Pd y Co. Pág. 41*.

31. Freire Ana Cristina, Podczek Fridrun, Sousa João et al (2016). *Rev. Bras. Cienc. Farm. Vol.42 N°.3.*
32. Gontero D., Bracamonte G. and Breoudeau D. *Nanomedicine and Society: biodegradables nanoparticles applied to diagnostics and controlled drug delivery of pharmaceutical drugs.*
33. Tang H., Xiang D., Wang F. et al (2017). *Mol. Med. Rep. 15(3):1117-1122.*
34. Arias Mediano José Luis et al (2013). *Nanopartículas mixtas de liberación controlada de principio activo.*
35. Dr. Didier Merlin and other reseachers of Atlanta Veterans Affairs Medical Center (2016). *Ginger into nanoparticles to heal inflammatory bowel disease.*

#### **Libros:**

36. Rodrigo Sáez, Luis: *Enfermedad de Crohn*, Madrid, ARÁN Publicaciones médicas, 2006.
37. De la Coba Ortiz, y Cristóbal Saro Gismera, Cristina: *Manual para pacientes con Enfermedad de Crohn.* Unidad de EII. Sección de Aparato Digestivo. Hospital de Cabueñes, Gijón. Capítulo 2.

#### **Páginas Web:**

38. <https://www.msdsalud.es> (Abril 2017)
39. <http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/vivir-con-de-crohn.html?referrer=https://www.google.es/>(Marzo 2017)
40. [http://www.humv.es/estatico/ua/digestivo/recomendaciones/NUTRICION\\_y\\_DIETA\\_ENF\\_INFLAMATORIA\\_INTESTINAL.pdf](http://www.humv.es/estatico/ua/digestivo/recomendaciones/NUTRICION_y_DIETA_ENF_INFLAMATORIA_INTESTINAL.pdf) (Abril 2017)
41. <http://www.cochrane.org/es/CD008870/aminosalicilatos-para-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-crohn-activa> (Mayo 2017)
42. <http://salud.es/medicamento/olsalazina/>(Marzo 2017)
43. <https://www.educainflamatoria.com/farmacos-especificos-para-controlar-la-enfermedad> (Abril 2017)
44. <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema11-12/farmaco10.htm> (Mayo 2017)
45. <http://www.immedicohospitalario.es/noticia/2631/certolizumab-en-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-crohn> (Marzo 2017)
46. <http://prnoticias.com/comunicacion/prcomunicacion/20157801-stelara-para-el-tratamiento-de-enfermedad-de-crohn> (Abril 2017)
47. [https://ocw.uma.es/ciencias/diseno-y-sintesis-de-compuestos-organicos-bioactivos/miasignaturaocw/docs/Tema8\\_02\\_doc.pdf](https://ocw.uma.es/ciencias/diseno-y-sintesis-de-compuestos-organicos-bioactivos/miasignaturaocw/docs/Tema8_02_doc.pdf) (Mayo 2017)
48. [http://profesionales.ferring.com.mx/wp-content/uploads/sites/7/2013/12/MONOGRAFIA\\_CORTIMENT\\_24FEB16.pdf](http://profesionales.ferring.com.mx/wp-content/uploads/sites/7/2013/12/MONOGRAFIA_CORTIMENT_24FEB16.pdf) (Abril 2017)
49. <http://www.infosalus.com/nutricion/noticia-nanopartículas-jengibre-curar-enfermedad-inflamatoria-intestinal-20160819132957.html> (Marzo 2017)
50. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/nanopartículas-dirigidas> (Mayo 2017)
51. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm> (Abril 2017)